



AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
PISANA

Terapia antibiotica della sepsi

UOC Malattie Infettive

AOUP 2017

Surviving Sepsis Campaign

Updated Bundles in Response to New Evidence

TO BE COMPLETED WITHIN 3 HOURS OF TIME OF PRESENTATION*:

1. Measure lactate level
2. Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics
3. Administer broad spectrum antibiotics
4. Administer 30ml/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L

** "Time of presentation" is defined as the time of triage in the emergency department or, if presenting from another care venue, from the earliest chart annotation consistent with all elements of severe sepsis or septic shock ascertained through chart review.*

TO BE COMPLETED WITHIN 6 HOURS OF TIME OF PRESENTATION:

5. Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mmHg
6. In the event of persistent hypotension after initial fluid administration (MAP < 65 mm Hg) or if initial lactate was ≥ 4 mmol/L, re-assess volume status and tissue perfusion and document findings according to Table 1.
7. Re-measure lactate if initial lactate elevated.

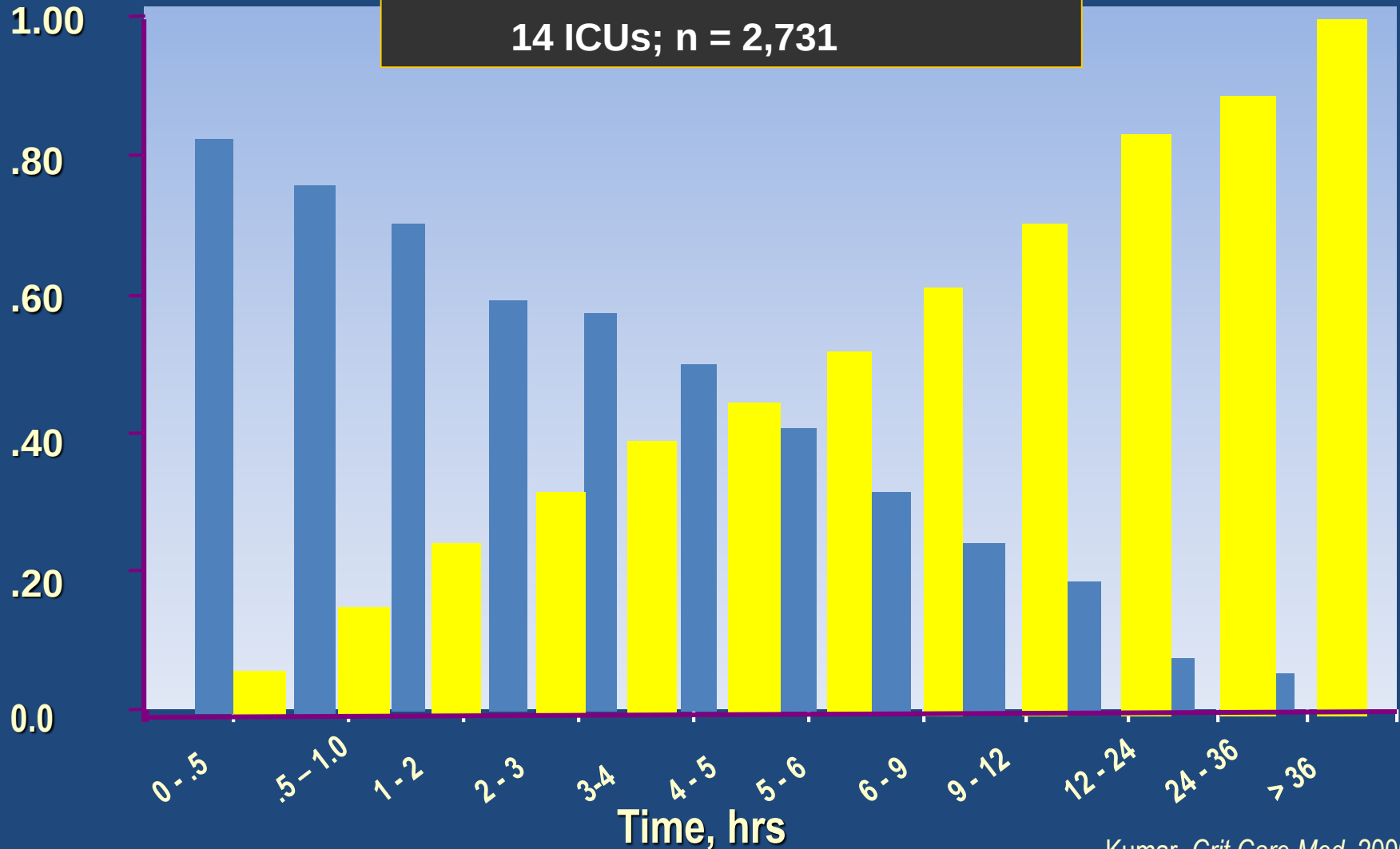
Septic Shock: Timing of Antibiotics

Percent

■ % Survival

■ % Total receiving antibiotics

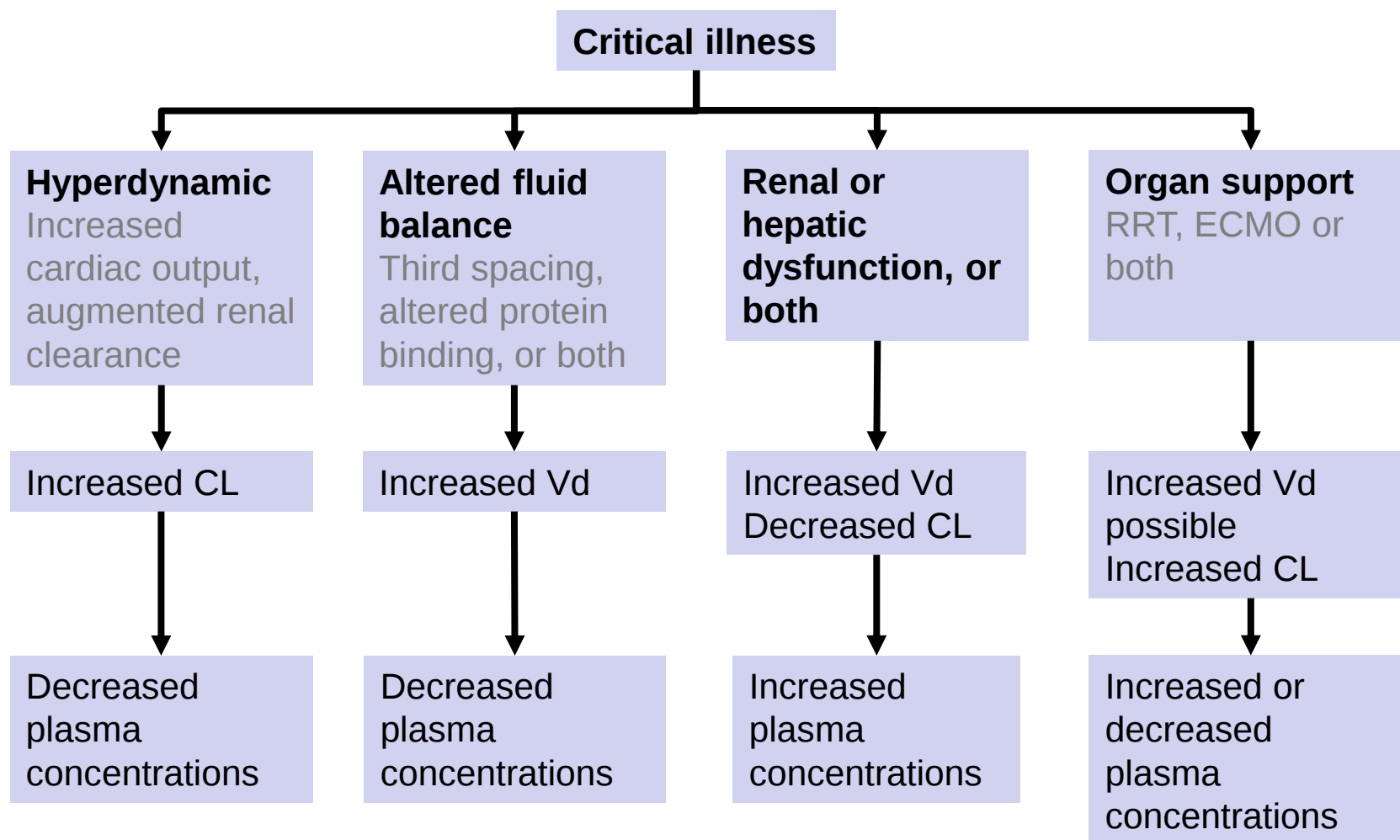
14 ICUs; n = 2,731



Consigli generali

- Nel paziente critico e nel paziente sovrappeso considerare dosi più elevate
- Nel paziente critico non dimenticare la dose di carico per i beta-lattamici, seguita immediatamente dalla dose di mantenimento
- Non dare troppo peso alla funzione renale in caso di terapia con beta-lattamici, nelle prime ore, nel paziente critico

Pharmacokinetic Alterations in Sepsis



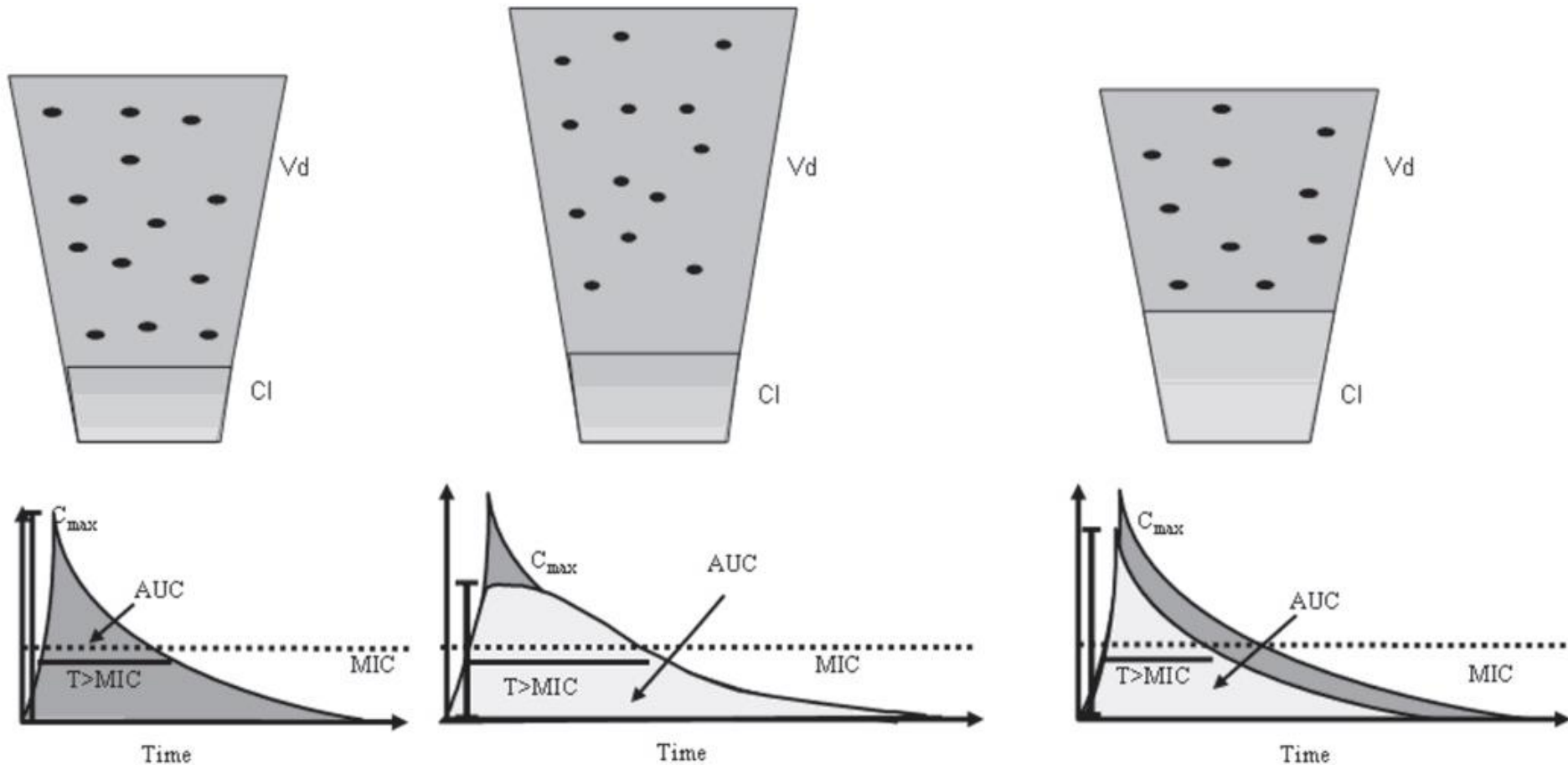
**Modificazioni medie (%)
di composizione e funzionalità
da 20 a 80 anni**

grasso corporeo	+ 35
volume plasmatico	- 8
albumina plasmatica	- 10
acqua corporea tot.	- 17
fluido extra cellulare	- 40
indice cardiaco	- 40
gittata cardiaca	- 35
capacità vitale	- 60
velocità filtrazione glom.	- 50
flusso emat. epatico e renale	- 40

Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams

Gonçalves-Pereira and Póvoa *Critical Care* 2011, 15:R206

ICU patients present pharmacokinetic changes of antibiotics that may alter bacterial exposure



Allergia ai beta-lattamici

- Indagare bene: vera allergia o intolleranza?
Che tipo di reazione?
- Considerare meropenem: reazione crociata con cefalosporine rara
- Ciprofloxacina in associazione
- Tigeciclina

IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems.

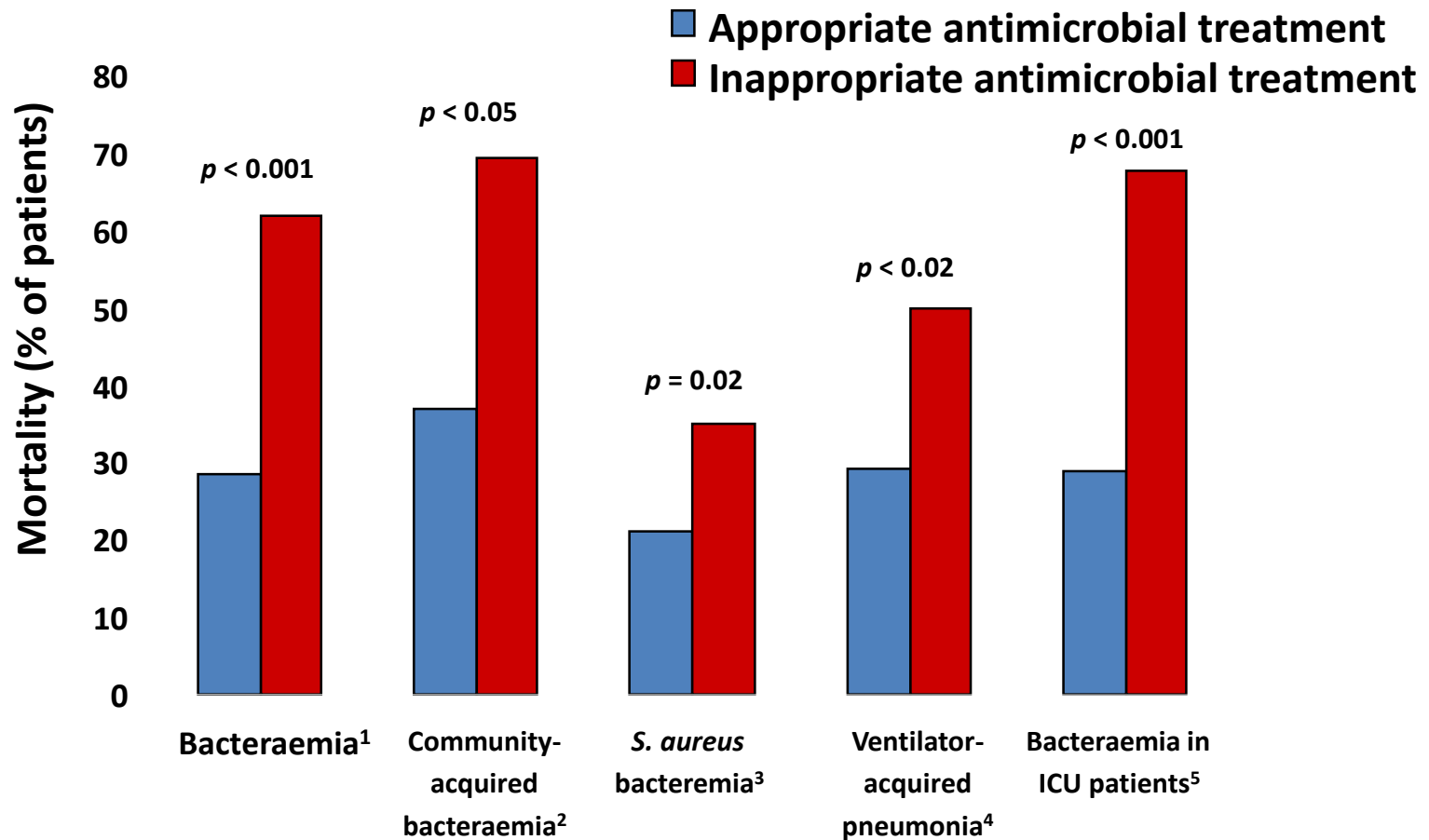
J allergy clin immunol. 2010 nov;126(5):994-9.

- **98 consecutive subjects who had 106 immediate reactions (mostly anaphylactic shock) to cephalosporins and had positive skin test results for these drugs.**
- All underwent skin tests and serum-specific IgE assays with penicillin reagents, as well as skin tests with aztreonam, imipenem/cilastatin, and meropenem. Subjects with negative test results were challenged with meropenem, imipenem/cilastatin, aztreonam, and amoxicillin.
- Positive allergologic test results to penicillins were displayed by 25 (25.5%) subjects, including 1 with positive results to all reagents tested and another with a positive result to aztreonam. Another subject had positive results to both ceftazidime and aztreonam.
- Challenges with alternative β -lactams were tolerated, with the exception of **1 urticarial reaction to imipenem/cilastatin.**

Fattori di rischio per resistenze

- Ospedalizzazione
- Colonizzazione o precedente infezione da germi multiresistenti (MDR)
- Recente trattamento antibiotico
- Recente ospedalizzazione
- Residenza in RSA
- Pratiche assistenziali: dialisi, trattamenti ambulatoriali

Impact of inappropriate initial empiric antibiotic selection

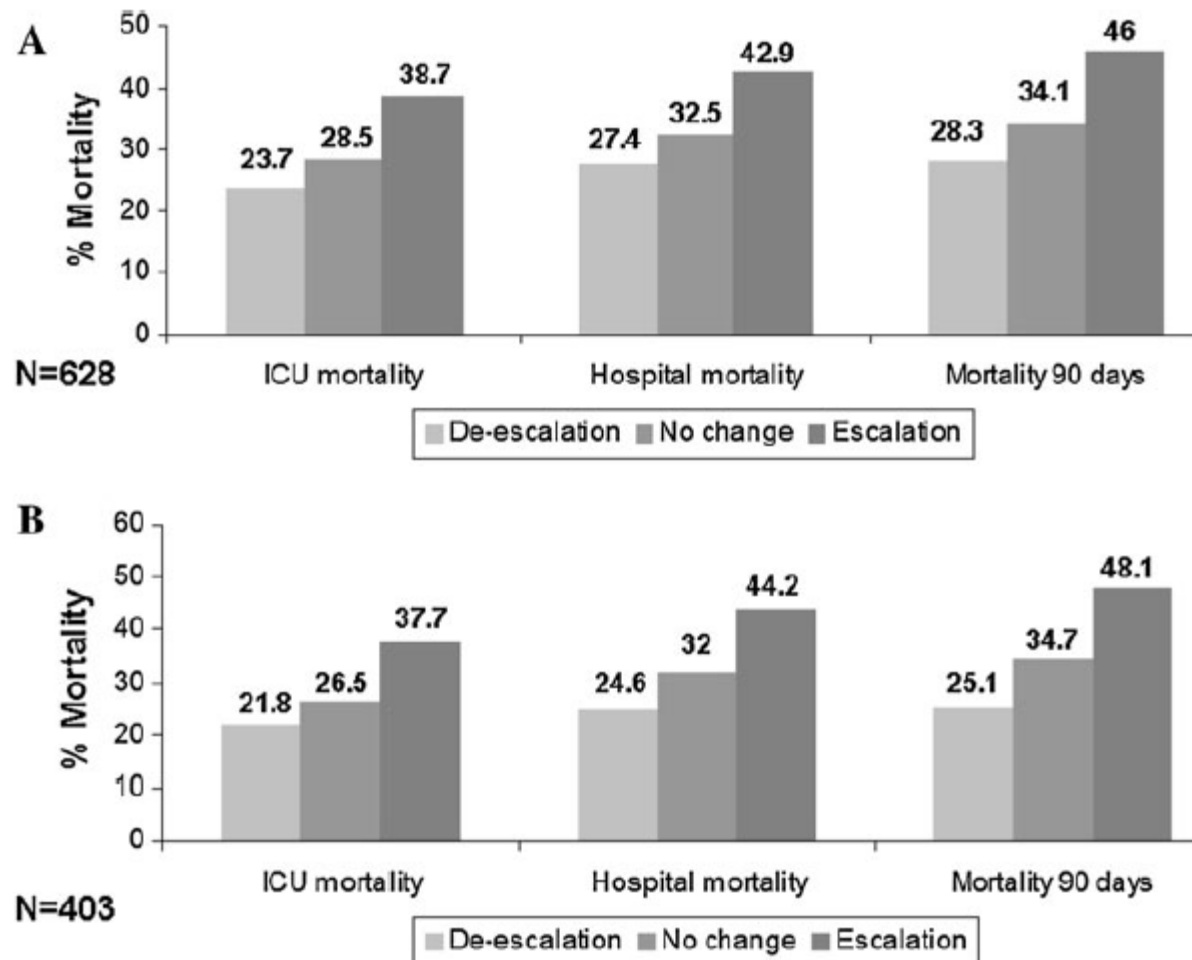


1. Ibrahim EH, et al. *Chest*. 2000; **118**:146–55; 2. Valles J, et al. *Chest* 2003; **123**:1615–24; 3. Khatib R, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; **25**:181–5; 4. Teixeira PJZ, et al. *J Hosp Infect* 2007; **65**:361–7; 5. Garnacho-Montero J, et al. *J Antimicrobial Chemother* 2008; **61**:436–41

J. Garnacho-Montero
A. Gutiérrez-Pizarra
A. Escobedo-Ortega
Y. Corcia-Palomo
Esperanza Fernández-Delgado
I. Herrera-Melero
C. Ortiz-Leyba
J. A. Márquez-Vácaro

De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock

Mortality rate according to therapeutic strategy: (a) total cohort and (b) patients with adequate empirical antimicrobial therapy



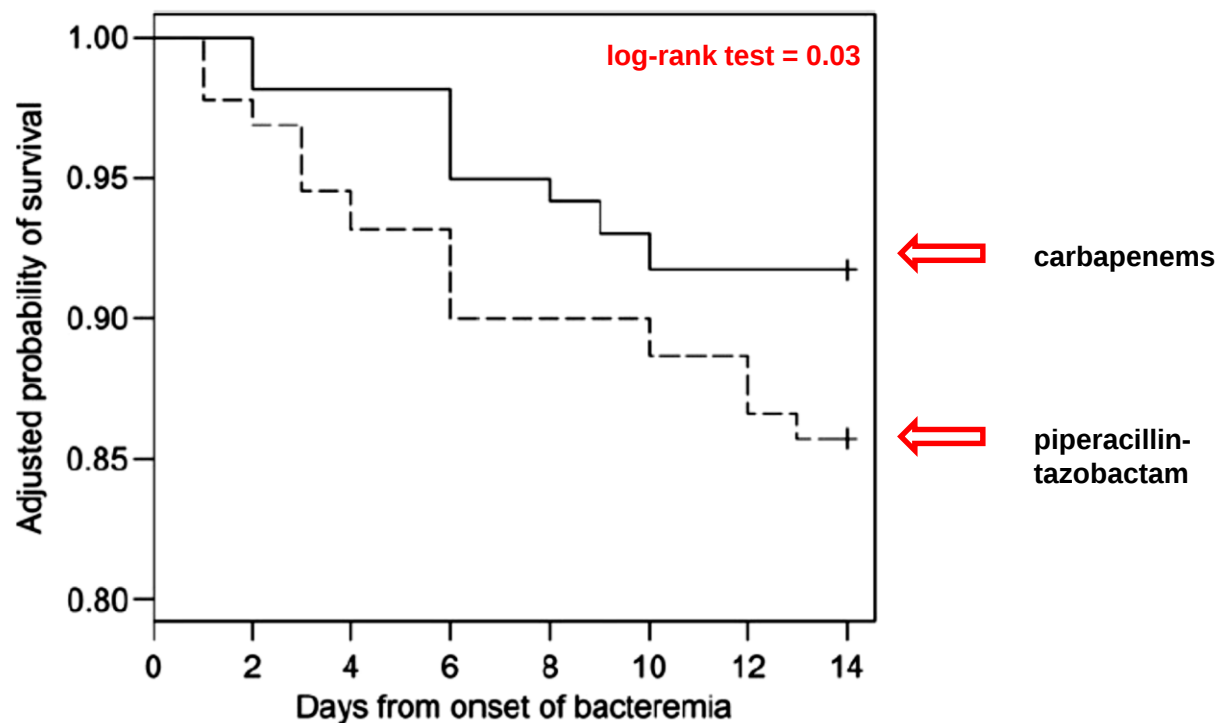
Fourteen-Day Mortality for 213 Patients With *Extended-Spectrum β -Lactamase* Bacteremia Treated Empirically With Piperacillin-Tazobactam or Carbapenem Therapy

Table 2. Fourteen-Day Mortality for 213 Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia Treated Empirically With Piperacillin-Tazobactam or Carbapenem Therapy in a Stabilized Inverse Probability-Weighted Cohort^a

Characteristic	Univariable Analysis			Multivariable Analysis		
	HR	95% CI	P Value	Adjusted HR ^a	95% CI	P Value
Piperacillin-tazobactam	1.78	1.00–3.13	.05	1.92	1.07–3.45	.03
Age (per 10-y increase)	1.28	1.09–1.50	.11	1.18	0.99–1.41	.07
Pitt bacteremia score	1.55	1.39–1.72	<.001	1.49	1.28–1.72	<.001
Intensive care unit level care, day 1	4.49	2.53–7.98	<.001	4.25	1.86–9.71	<.001
Immunocompromised	1.09	0.62–1.93	.76	...	...	...
Inadequate source control ^b	1.18	0.81–1.72	.39	...	...	...

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

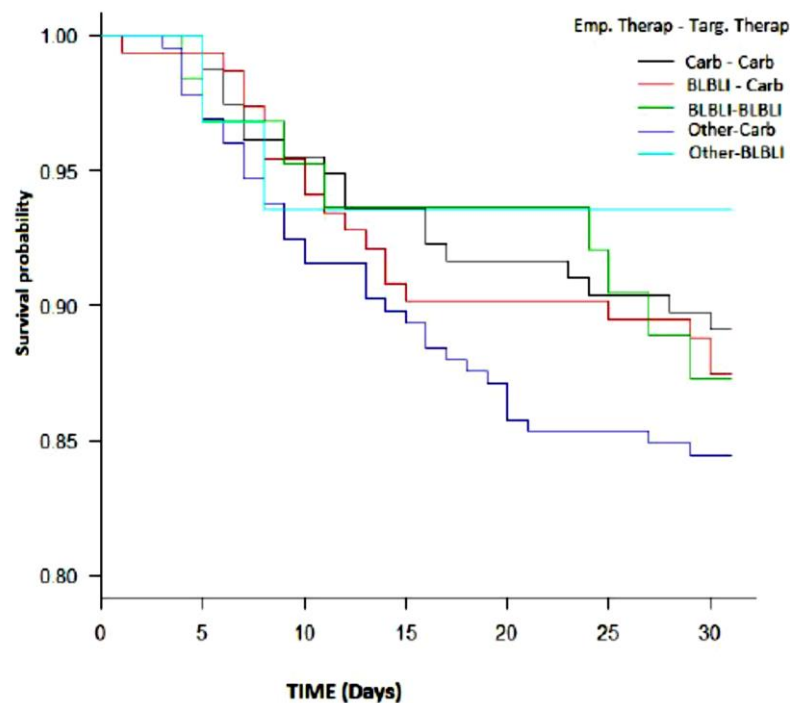
Probability of survival censored at day 14 for patients with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteremia



Tamma PD et al. *CID* 2015;60(9):1319–25

β -Lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for the treatment of bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: a multinational, pre-registered cohort study.

BLBLI, if **active *in vitro***, appear as effective as carbapenems for ET and TT of BSI due to ESLB-E regardless of the source and specific species. These data may help to avoid the overuse of carbapenems.



Higher piperacillin/tazobactam MIC within the susceptible or intermediate susceptibility range had a significant influence on the outcome for patients with bacteraemia due to *Enterobacteriaceae*.

Table 5. Multivariate analysis of variables associated with clinical failure at day 21 and at end of treatment with piperacillin/tazobactam and mortality at day 30 among patients with bacteraemia due to *Enterobacteriaceae*

Variable	Failure at day 21		Failure at end of treatment with piperacillin/tazobactam		Mortality at day 30	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Charlson index	1.30 (1.09–1.55)	<0.01	1.14 (0.98–1.33)	0.09	1.36 (1.14–1.63)	<0.001
Pitt score	1.28 (1.00–1.63)	0.05	1.24 (0.99–1.54)	0.05	1.41 (1.09–1.82)	<0.01
Severe sepsis or septic shock	2.8 (0.95–8.30)	0.06	2.07 (0.88–4.88)	0.09	3.43 (1.16–10.2)	0.02
Source in biliary tract	0.37 (0.13–1.07)	0.06	0.22 (0.53–0.09)	0.001	4.52 (1.44–14.22)	0.01
Borderline MIC	0.96 (0.18–4.88)	0.96	0.47 (0.10–2.26)	0.35	1.48 (0.33–6.68)	0.6

piperacillin-tazobactam borderline MIC = 8-16 mg/l

Reasons for discrepancy (Tamma vs Gutiérrez-Gutiérrez)

- Source of infection:
 - Tamma et al. : UTIs 19.4%; CVC + pneumonia 54.4%
 - Gutiérrez-Gutiérrez: UTIs 45.5%
- Microbiology:
 - Tamma et al. : *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*
 - Gutiérrez-Gutiérrez: predominantly *E.coli*
- CTX-M-15 and CTX-M-14 are the most common ESBLs both in *E. coli* and *K. pneumoniae*; *K. pneumoniae* frequently co-harbors several types of SHV-like ESBLs. Of note, OXA-1/30, which can confer resistance to both piperacillin and tazobactam, is frequently associated with CTX-M-15 both in *E. coli* and *K.pneumoniae*.
- Surveys in Spain have also revealed the increasing importance of this mechanism in *E. coli* ST131, but also demonstrate its association with bacteremia from non–urinary tract and non–biliary tract sources.

POLMONITE - Trattamento empirico

Polmonite comunitaria (CAP):

- ceftriaxone 2g ev più azitromicina 500 ev
oppure
- levofloxacin 750 ev, quindi per os

POLMONITE - Trattamento empirico

Polmonite associata a pratiche assistenziali (HCAP) o ospedaliera (HAP):

- piperacillina/tazobactam 4,5 g in bolo, quindi 4,5g x 3 ev con infusione in 4 ore
- imipenem 500 mg in bolo, quindi 500 mg x 4 ev con infusione in 3 ore
- meropenem 1g in bolo, quindi 1g x 3 ev con infusione in 4 ore

più

- Vancomicina EV 25-30 mg/Kg di carico, quindi 15-20 mg/Kg ogni 8-12h (massima velocità 500mg/h, altrimenti red man syndrome)
- Linezolid 600 mg x 2 ev

Durata del trattamento

Polmonite comunitaria	Almeno 5 giorni, afebrile da 48-72h
Polmonite pneumococcica	Fino ad almeno 5 giorni dalla risoluzione della febbre
Polmonite da <i>Enterobacteriaceae</i> o <i>Pseudomonas</i>	Almeno 14 giorni
Polmonite da <i>S. aureus</i>	Almeno 14 giorni
<i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i>	Almeno 14 giorni
Polmonite con ascesso	28-42 giorni

Infezione delle vie urinarie

Terapia empirica

IVU complicate o associate a catetere:

- piperacillina/tazobactam 4,5 g in bolo, quindi 4,5g x 3 ev con infusione in 4 ore
- imipenem 500 mg in bolo, quindi 500 mg x 4 ev con infusione in 3 ore
- meropenem 1g in bolo, quindi 1g x 3 ev con infusione in 4 ore

+/-

- Gentamicina 5 mg/Kg ev in unica somministrazione

Gentamicin

- i.v/i.m./os?
- Current suggestions: intestinal decontamination from KPC; cUTIs (FQ, III gen ceph and carbapenem sparing therapy; *low induction of C. difficile*)
- broad spectrum anti aerobic G- (including intermediate activity activity vs KPC).

Clinical outcomes of women with community-onset complicated non-obstructive acute pyelonephritis treated with gentamicin monotherapy as initial empirical antibiotics

WIE S et al Clin Microbiol Infect, 2014 early on line

Characteristics	Complicated APN due to gentamicin-resistant Enterobacteriaceae	Complicated APN due to gentamicin-susceptible Enterobacteriaceae	p-Value ^a
Duration of total antimicrobial therapy (days)	14.56±2.05	13.98±0.89	0.075
Final clinical cure	43 (100)	229 (98.7)	>0.999
Mortality	0	0	
Time to fever clearance (hours), median (1Q-3Q)	60 (40-78)	40 (30-56)	<0.001
Defervescence			
within 24 hours	3 (7.0)	32 (13.8)	0.319
within 48 hours	14 (32.6)	144 (62.1)	<0.001
within 72 hours	29 (67.4)	208 (89.7)	<0.001

Durata della terapia

infezione	giorni
cistite	3
pielonefrite	7-14
pielonefrite recidiva	42

INFEZIONE ADDOMINALE

Paziente non critico

No fattori di rischio per resistenze

- Amoxicillina/clavulanato EV 2,2 g x 4 (infusione in 2h)
Più
- Metronidazolo EV 500 mg x 4 (infusione in 1h)

Oppure

- Piperacillina/tazobactam EV 4,5 g in bolo, quindi 4,5 g x 3 (infusione in 4h)

Modificato da

2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections

INFEZIONE ADDOMINALE

Paziente non critico

Fattori di rischio per resistenze

- Piperacillina/tazobactam EV 4,5 g in bolo, quindi 4,5 g x 3 (infusione in 4h)

Oppure

- Meropenem EV 1 g in bolo, quindi 1 g x 3 (infusione in 4h)

Oppure

- Imipenem EV 500 mg in bolo, quindi 500 mg x 4 (infusione in 4h)

Oppure

- Tigeciclina EV 50 mg x 2 (infusione in 2h) con prima dose di 100 mg

Modificato da

2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections

INFEZIONE ADDOMINALE

Paziente critico

No fattori di rischio per resistenze

- Piperacillina/tazobactam EV 4,5g in bolo, quindi 4,5g x 3 (infusione in 4h)

Più

- Fluconazolo EV 600mg il primo giorno, 400 mg dal secondo (infusione in 2h)

Modificato da

2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections

INFEZIONE ADDOMINALE

Paziente critico

Fattori di rischio per resistenze

- Piperacillina/tazobactam EV 4,5g in bolo, quindi 4,5g x 3 (infusione in 4h)

Oppure

- Meropenem EV 1g in bolo, quindi 1g x 3 (infusione in 4h)

Oppure

- Imipenem EV 500mg in bolo, quindi 500 mg x 4 (infusione in 4h)

Oppure

- Tigeciclina EV 50 mg x 2 (infusione in 4h) con prima dose di 100 mg

Più

- Echinocandina

Modificato da

2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections

INFEZIONE ADDOMINALE

Paziente non critico

colonizzazione da KPC-Kp

- Tigeciclina 50 mg x 2 (infusione in 2h) con prima dose di 100 mg

Modificato da

2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections

INFEZIONE ADDOMINALE

Paziente critico

colonizzazione da KPC-Kp

- Tigeciclina EV 100 mg x 2 (infusione in 4h) con prima dose di 200 mg

Più

- Colistina EV 4,5 MUI x 2 con prima dose di 9 MUI o gentamicina EV 3-5 mg/Kg sulla base dell'antibiogramma

Più o meno

- Fosfomicina 12-24 g ev in 2-3 somministrazioni

Più

- Echinocandina

Modificato da

2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections

Sepsi e infezione di cute e tessuti molli

- ✓ **NB: in caso di fascite necrotizzante è necessaria la fasciotomia in urgenza**
- Piperacillina/tazobactam EV 4,5g in bolo, quindi 4,5g x 3 (infusione in 4h)

Oppure

- Meropenem EV 1g in bolo, quindi 1g x 3 (infusione in 4h)

Oppure

- Imipenem EV 500mg in bolo, quindi 500 mg x 4 (infusione in 4h)

Più

- Linezolid 600 mg x 2 ev

Oppure

- Daptomicina 4 mg/Kg ev in 2-3'

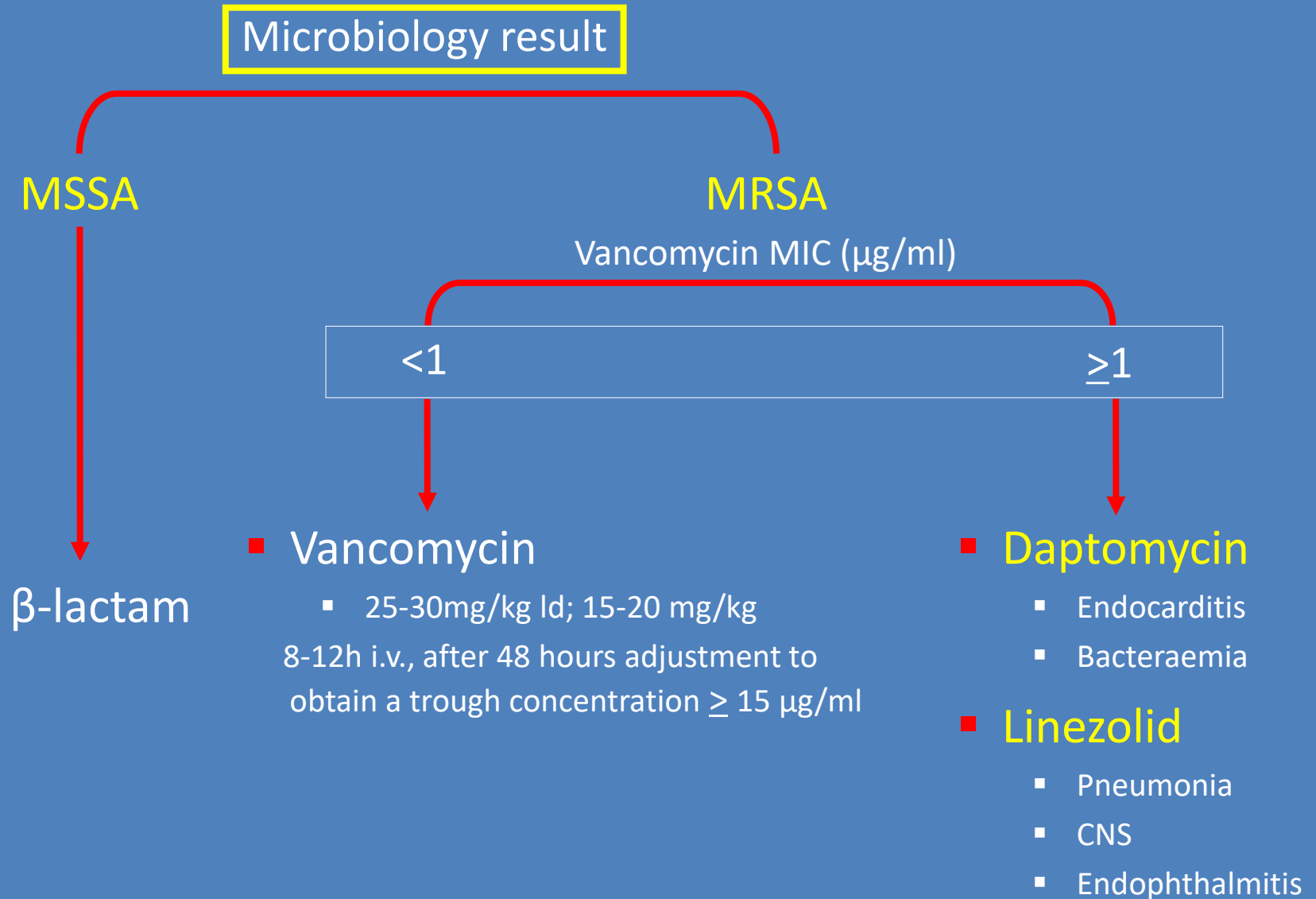
Sepsi in paziente con CVC/PICC

- Prelevare emocolture da centrale e periferico
- Se possibile non utilizzare il centrale in attesa delle colture
- Rimuovere il centrale una volta confermata l'infezione
- Se possibile effettuare prima Doppler per escludere trombosi
- Includere nella terapia empirica un farmaco attivo su MRSA
- Nel paziente critico includere nella terapia empirica anche un farmaco attivo su Gram- ESBL e Candida

Sepsi in paziente con CVC/PICC

- Vancomicina EV 25-30 mg/Kg di carico, quindi 15-20 mg/Kg ogni 8-12h (massima velocità 500mg/h, altrimenti *red man syndrome*)
- Teicoplanina EV 6 mg/Kg ogni 12 h nelle prime 24-48h, quindi ogni 24h
- Daptomicina EV 6 mg/Kg in 10-15'

Targeted antibiotic treatment in *S. aureus* infections



1 ° microrganismo: *Klebsiella pneumoniae*

Antibiotico

MIC (µg/ml)

Amikacina	>=64	R
Amoxicillina/Clavulanato	>=32	R
Ampicillina	>=32	R
Cefepime	>=64	R
Cefotaxime	>=64	R
Cefoxitina	>=64	R
Ceftazidime	>=64	R
Ciprofloxacina	>=4	R
Colistina	>=16	R
Fosfomicina	128	R
Gentamicina	8	R
Imipenem	>=16	R
Meropenem	>=16	R
Piperacillina/tazobactam	>=128	R
Tigeciclina	4	R
Trimetoprim-sulfametossazolo	>=320	R

Sepsi da KPC-Kp

- Tigeciclina EV 100 mg x 2 (infusione in 4h) con prima dose di 200 mg

Più

- Colistina EV 4,5 MUI x 2 con prima dose di 9 MUI
o gentamicina EV 3-5 mg/Kg sulla base dell'antibiogramma

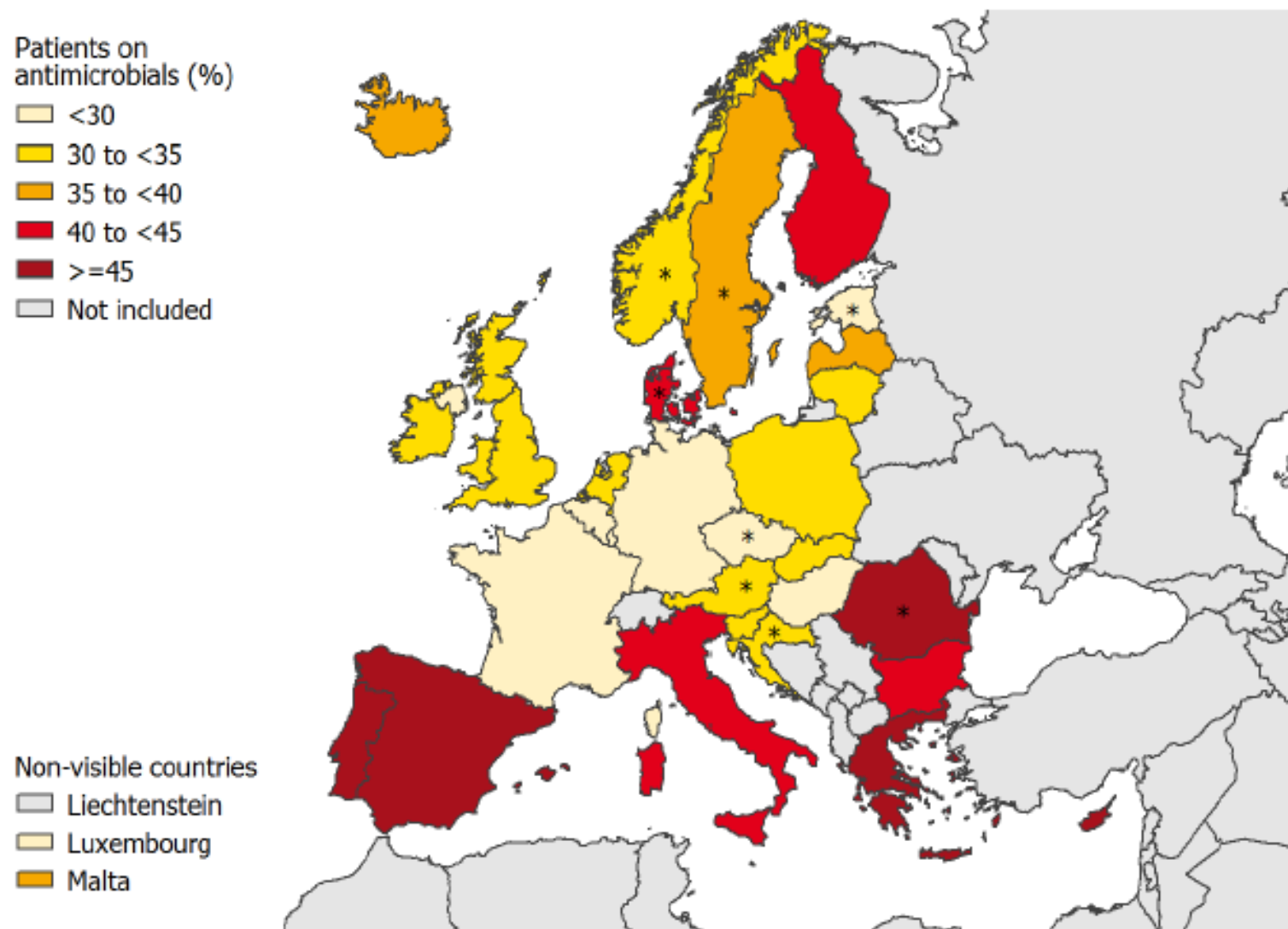
Più o meno

- Fofomicina 12-24g in 2-3 somministrazioni

Candidemia

- Alta letalità e necessità di terapia tempestiva
- Iniziare con echinocandina
- Passare a fluconazolo se l'antibiogramma lo consente, c'è stato un miglioramento clinico e il paziente è stabile
- EcocardiocolorDoppler
- Fundus oculi
- Emocolture anche senza febbre nel follow up
- Terapia fino a 14 gg dalla prima emocoltura negativa

Figure 65. Prevalence of antimicrobial use (percentage of patients receiving antimicrobials) in acute care hospitals, ECDC PPS 2011–2012



Quando non trattare

- Batteriuria asintomatica
- Colonizzazione delle vie aeree senza segni di infezione
- Isolamento di *Candida* spp, enterococchi e CNS dalle vie aeree
- Una sola emocoltura positiva per stafilococchi coagulasi negativi senza segni di infezione
- Attenersi alle linee guida sulla profilassi perioperatoria

Associazioni antibiotiche ridondanti e generalmente non raccomandate

antianaerobi	metronidazolo+carbapenemico
	metronidazolo+piperacillina/tazobactam
anti-MRSA	vancomicina+teicoplanina
	glicopeptide+daptomicina
	glicopeptide+linezolid
	linezolid+daptomicina
doppio betalattamico	cefalosporina+betalattamico/inibitore
	cefalosporina+carbapenemico
	carbapenemico+betalattamico/inibitore
anti-atipici	chinolone+macrolide
	chinolone+tetraciclina
	tetraciclina+macrolide

Controllo della diffusione di germi MDR

- Guanti e lavaggio delle mani
- Screening e identificazione dei colonizzati
- Isolamento da contatto
- Pulizia ambientale efficace
- Lavaggi giornalieri con clorexidina al 2%
- Formazione del personale

Kochar S, Infect Control Hosp Epidemiol, 2009

Munoz-Price LS, Infect Control Hosp Epidemiol, 2010

CDC, Management of multidrug -resistant organisms in health care settings, 2006

Cohen MJ, Infect Control Hosp Epidemiol, 2011

conclusioni

- Terapia empirica sulla base delle caratteristiche del paziente (gravità e fattori di rischio per MDR)
- Perseguire una diagnosi eziologica e passare ad una terapia mirata appena possibile
- Interrompere il trattamento appena possibile
- Applicare le misure di controllo delle infezioni